

## МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СПОРТЕ И ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

УДК 575.117.5, 575.113.2

### РОЛЬ НИЗКО- И СРЕДНЕПЕНЕТРАНТНЫХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.Н. Кипень<sup>1,2</sup>, Е.В. Снытков<sup>2</sup>, Н.С. Смольник<sup>2</sup>, С.Б. Мельнов<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова  
БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Белорусский государственный университет физической культуры,  
г. Минск, Республика Беларусь

Полиморфные варианты генов систем репарации (PALB2, XRCC1, XRCC3), фолатного цикла (MTHFR), генов систем биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1, DRD3, CYP2D6, CYP1A1), гена системы деметилирования ДНК (DNMT1) ассоциированы с повышенным риском развития спорадических форм РМЖ. С высоким риском развития спорадических форм РМЖ ассоциировано совокупное наличие аллеля G по ОНП p.I105V (ген GSTP1), аллеля T по ОНП p.T241M (ген XRCC3) и генотипа A/A по ОНП p.E429A (ген MTHFR). Доля пациентов с риск-ассоциированным профилем по данным полиморфным вариантам, которые умерли от основного заболевания после установления диагноза, превосходит таковую для пациентов без патологического генетического профиля –  $45,3 \pm 6,84\%$  и  $21,4 \pm 7,75\%$  соответственно ( $p=0,019$ ).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, репарация, биотрансформация, пенетрантность, полиморфизм, риск развития заболевания, отношение шансов, межгенные взаимодействия, выживаемость

### THE ROLE OF LOW AND MEDIUM PENETRANT GENES IN THE DEVELOPMENT OF SPORADIC BREAST CANCER

**V.N. Kipen<sup>1</sup>, E.V. Snytkov<sup>2</sup>, N.S. Smolnik<sup>2</sup>, S.B. Melnov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Genetics and Cytology of National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus

<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,  
Minsk, Belarus

<sup>3</sup>Belarusian State University of Physical Education, Minsk, Belarus

SNPs of genes of repair systems (PALB2, XRCC1, XRCC3), gene of folate cycle (MTHFR), genes of biotransformation systems of xenobiotics (GSTP1, DRD3, CYP2D6, CYP1A1), gene of system de-/remethylation DNA (DNMT1) are associated with increased risk of developing of sporadic forms breast cancer. Genetic profile, which leads to a significant increase in the risk of this disease – allele G for SNP p.I105V (GSTP1 gene), allele T for SNP p.T241M (XRCC3 gene) and genotype AA for SNP p.E429A (MTHFR gene). The percentage of patients with pathogenetic profile with SNPs p.T241M (XRCC3 gene), p.I105V (GSTP1 gene) and p.E429A (MTHFR gene), that died from underlying disease within 5 years after diagnosis, superior to that for patients without pathological genetic profile –  $45,3 \pm 6,84\%$  and  $21,4 \pm 7,75\%$ , respectively,  $p=0,019$ .

**Keywords:** breast cancer, reparation, biotransformation, penetrance, polymorphism, disease risk, odds ratio, intergenic interactions, survival

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой сложное полигенное мультифакторное заболевание, являющееся одним из наиболее распространенных онкозаболеваний в мире. В развитых странах в последние годы наметилась тенденция к уменьшению смертности от данной нозологии за счет широкого внедрения ранней диагностики, включая генодиагностику. С другой стороны, наблюдается тенденция роста числа вновь выявленных случаев данного заболевания в странах, где ранее уровень его распространенности был относительно невысоким, что принято связывать с загрязнением окружающей среды, изменением образа жизни, традиционных диет, сексуального поведения и др. [4-6].

Показатель заболеваемости РМЖ в РБ в 2014 году составил 80,1 человек на 100 тыс. женского населения (стандартизированный средний пятилетний показатель СП World – 47,4 человек на 100 тыс. женского населения) [26]. По состоянию на 2018 г. в структуре онкологической заболеваемости женщин в РБ РМЖ продолжает занимать первое место.

Обычно все случаи РМЖ подразделяют на спорадический (90-95% от всех вновь выявленных случаев) и наследственный (5-10%). В генезе последнего доказана важная роль генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *NBS1*, *MSH(2,3,6)*, *CDH1*, *BRIP* и ряда других, при наличии мутаций пенетрантность составляет 80-100%. Кроме того, существует достаточно большая группа генов-модификаторов, существенно влияющих на степень пенетрантности того или иного гена-индуктора [17]. В отношении спорадической формы РМЖ также до сих пор нет общего мнения относительно ключевых генетических мишеней: предполагается, что именно совокупность факторов, как генетической, так и средовой природы, приводит к развитию данного заболевания [3, 9]. Одновременный анализ роли большого количества средне- и низкопенетрантных генов в развитии спорадических форм РМЖ может позволить точнее предсказать индивидуальный риск развития данного заболевания, а учет межгенных ассоциаций позволит выявить наиболее значимые комплексы, что существенно упростит скрининговые исследования.

В данной работе основное внимание было сконцентрировано на оценке роли полиморфных вариантов генов *XRCC1*, *XRCC3*, *PALB2*, *TP53*, *ATM*, *HMMR*, *EPHX1*, *NAT1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *ALDH2*, *ADH1B*, *DRD3*, *MTHFR*, *CYP1B1*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *DNMT1*, *DNMT3A*, *TET1* в генезе РМЖ. С помощью математического моделирования также был проведен анализ совокупного вклада основных риск-ассоциированных полиморфных вариантов этих генов в развитие спорадических форм РМЖ.

#### **Материалы и методы исследования.**

**Формирование групп исследования.** Работа выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории молекулярной генетики научно-исследовательского сектора УО «Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова» БГУ. Сбор образцов крови пациентов, проживающих в г. Минске и Минской области, и выяснение индивидуального и семейного анамнеза осуществлялись в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» совместно с сотрудниками учреждения. Объем основной группы составил 188 женщин, группы сравнения – 185 женщин. Группа сравнения соответствовала по основным демографическим показателям (возраст, этнический состав, социальный статус и др.) выборке пациентов с РМЖ.

**Молекулярно-генетический анализ.** Генетический анализ на наличие мутаций – с.5326\_5327insC (ген *BRCA1*, rs80357906), с.185delAG (ген *BRCA1*, rs80357783), с.300T>G (ген *BRCA1*, rs28897672), с.4153delA (ген *BRCA1*, rs80357711), с.6174delT (ген *BRCA2*, rs80359550), p.R273C (ген *TP53*, rs121913343), p.R248W (ген *TP53*, rs121912651), p.R175H (ген *TP53*, rs28934578), p.R282W (ген *TP53*, rs28934574), p.R337H (ген *TP53*, rs121912664), с.657del5 (ген *NBS1*, rs587776650), с.1100delC (ген *CHEK2*, rs555607708), с.1100delC (ген *CHEK2*, rs555607708), – выполнен в неселектированной выборке из 188 пациенток с установленным диагнозом РМЖ с возрастной медианой 45,0 лет (25% и 75% – 40,2 и 48,2 лет) и в группе из 185 женщин без злокачественных новообразований молочной железы и яичников в анамнезе, возрастная медиана – 43,6 лет (25% и 75% – 38,2 и 48,5 лет). Используются методы – анализ однопочечного конформационного полимор-

физма (SSCP), полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ), аллель-специфическая ПЦР (АС-ПЦР).

Анализ на наличие мутаций, определяемых с помощью методов SSCP (для мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* и *TP53*) или АС-ПЦР (для мутаций в гене *CHEK2*), проводился на основе наборов OneTaq® DNA Polymerase (New England Biolabs, США). В случае выявления мутаций с.5238insC (ген *BRCA1*), p.R273C (ген *TP53*) и с.1100delC (ген *CHEK2*) проводилась дополнительная процедура по секвенированию исследуемых образцов на приборе Genetic Analyzer 3130 с использованием набора для секвенирования «BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» (Applied Biosystems, США).

Определение генотипов по однонуклеотидным полиморфным вариантам (ОНП) – p.T1100T (ген *PALB2*, rs45516100), p.R559Q (ген *PALB2*, rs152451), p.Q399R (ген *XRCC1*, rs25487), p.T241M (ген *XRCC3*, rs861539), p.P72R (ген *TP53*, rs1042522), p.C49S (ген *ATM*, rs1800054), p.V353A (ген *HMMR*, rs299290), p.E429A (ген *MTHFR*, rs1801131), g.43693C>T (ген *DRD3*, rs167770), p.Y374S (ген *EPHX1*, rs72549341), p.I105V (ген *GSTP1*, rs1695), p.E457K (ген *ALDH2*, rs671), p.H48R (ген *ADH1B*, rs1229984), p.L161L (ген *NAT2*, rs1799929), p.R197Q (ген *NAT2*, rs1799930), p.L342V (ген *CYP1B1*, rs1056836), g.42524947C>T (ген *CYP2D6*, rs1065852), c.6235T>C (ген *CYP1A1*, rs4646903), p.I462V (ген *CYP1A1*, rs1048943), g.10168778G>A (ген *DNMT1*, rs2162560), p.H97R (ген *DNMT1*, rs16999593), g.25512438T>G (ген *DNMT3a*, rs12999687), g.70391172G>T (ген *TET1*, rs7907322), – выполнено методом ПЦР-ПДРФ с использованием эндонуклеаз рестрикции фирмы NEB (США). Генотипы для полиморфизма «null» гена *GSTT1* определяли методом АС-ПЦР.

**Статистический анализ данных.** Для сравнения результатов анализа генотипирования в исследуемых группах использовали точный двусторонний критерий Фишера при множественных сравнениях (больше двух) или при абсолютном количестве образцов в анализируемой группе менее 5. Анализ ассоциации генотипов с вероятностью развития заболевания проводился путем вычисления показателя отношения шансов (ОШ) для минорной аллели каждого анализируемого локуса (с расчетом 95% ДИ). Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (М), среднеквадратическое отклонение (δ), 95% ДИ. Для сравнения количественных данных после проверки на гомоскедастичность (тест Левена) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова) использовали метод дисперсионного анализа – ANOVA. Анализ межгенных взаимодействий проводился биоинформатическим методом многофакторного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием размещенного в открытом доступе программного обеспечения MDR v.3.0.2. Для оценки выживаемости использовали процедуру Каплана-Мейера. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) и SPSS v.20.0 (IBM, USA).

#### **Результаты исследования.**

**Формирование основной группы исследования.** Первоначально основную группу исследования составила неотобранная выборка пациентов с РМЖ – 188 пациентов. Ввиду наличия определенных клинических критериев, указывающих на наследственный характер РМЖ, а именно: 1) наличие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1* (с.5238insC, с.185delAG, с.300T>G, с.4153delA), *BRCA2* (с.6174delT), *TP53* (p.R273C, p.R248W, p.R175H, p.R282W, p.R337H), *CHEK2* (с.1100delC, с.IVS2+1G>A) и *NBS1* (с.657del5); 2) наличие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм РМЖ; 3) раннее развитие заболевания, – нами были исключены пациенты с РМЖ с данными характеристиками из дальнейшего анализа.

Нами было выявлено 6 мутаций: одна делеция в гене *CHEK2* – с.1100delC; одна делеция в гене *NBS1* – с.657del5; три миссенс-варианта в гене *TP53* – p.R273C (1 случай), p.R282W (1 случай) и p.R337H (1 случай); одна инсерция в гене *BRCA1* – с.5238insC [14]. Данные мутации были выявлены как в периферической крови пациентов, так и в букаральном эпителии.

Из основной группы также были исключены 11 случаев билатеральных опухолей молочной железы (3 синхронных и 9 метакронных), а также 2 случая РМЖ с ранним развитием заболевания: возраст постановки диагноза – 25,6 лет и 24,4 года. Таким образом, объем основной группы исследования составил 169 пациентов.

**Частота встречаемости генотипов и аллелей по исследуемым полиморфным вариантам в основной группе и группе сравнения.** В процессе проведенных исследований были определены частоты распространенности генотипов и аллелей по полиморфным вариантам генов, вовлеченных в следующие системы: репарация ДНК – p.T1100T (ген *PALB2*) [7,8,15], p.R559Q (ген *PALB2*) [7,8,15], p.Q399R (ген *XRCC1*) [7,8,15], p.T241M (ген *XRCC3*) [7,8,15]; контроль клеточного цикла, фолатный цикл и регуляция дофамина – p.P72R (ген *TP53*) [2,7,12], p.C49S (ген *ATM*) [7], p.V353A (ген *HMMR*) [1,12], p.E429A (ген *MTHFR*) [25], g.43693C>T (ген *DRD3*) [7]; биотрансформация ксенобиотиков – p.Y374S (ген *EPHX1*) [7,10], p.I105V (ген *GSTP1*) [7,10,18,19], p.E457K (ген *ALDH2*) [7,10], p.H48R (ген *ADH1B*) [7,10], p.L161L (ген *NAT2*) [7,10], p.R197Q (ген *NAT2*) [7,10], *GSTT1* null (ген *GSTT1*) [7,10], p.L342V (ген *CYP1B1*) [13], g.42524947C>T (ген *CYP2D6*) [21], c.6235T>C (ген *CYP1A1*) [20], p.I462V (ген *CYP1A1*) [20]; метилирование ДНК – g.10168778G>A (ген *DNMT1*) [22-24], p.H97R (ген *DNMT1*) [22-24], g.25512438T>G (ген *DNMT3a*) [22-24], g.25512438T>G (ген *TET1*) [22-24], – в когорте пациентов со sporadическим РМЖ и группе сравнения.

**Выявление генотипов и аллелей, повышающих вероятность развития рака молочной железы.** Результаты исследований свидетельствуют о том, что статистически значимые различия по частоте распространенности генотипов/аллелей в основной группе и группе сравнения были выявлены для следующих полиморфных вариантов: p.R559Q (ген *PALB2*) [7,8,15], p.Q399R (ген *XRCC1*) [7,8,15], p.T241M (ген *XRCC3*) [7,8,15], p.E429A (ген *MTHFR*) [25], p.I105V (ген *GSTP1*) [7,10,18,19], c.43693C>T (ген *DRD3*) [7], g.42524947C>T (ген *CYP2D6*) [21], c.6235T>C (ген *CYP1A1*) [20] и g.10168778G>A (ген *DNMT1*) [22-24]. Для остальных полиморфных генов статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

**Анализ межгенных взаимодействий. Построение предсказательных моделей риска развития рака молочной железы.** На основании проведенного анализа нами была сформирована стратегия, которая позволяла дифференцировать совокупный вклад полиморфных вариантов среди исследуемых, для которых при расчете риска развития РМЖ было установлено значение ОШ (как >1 – патогенетический эффект, так и <1 – протективный эффект) при  $p < 0,05$ .

С использованием программы MDR 3.0.2 был проведен анализ межгенных взаимодействий для генов, отобранных для участия в определении наиболее значимых комбинаций полиморфных вариантов, модифицирующих (как в сторону увеличения, так и уменьшения) риск развития sporadического РМЖ. В результате проведенного моделирования была отобрана модель с наилучшими показателями чувствительности и специфичности – трехлокусная модель, включающая: «p.T241M (ген *XRCC3*), генотипы CC/CT/TT // p.I105V (ген *GSTP1*), генотипы AA/AG/GG // p.E429A (ген *MTHFR*), генотипы AA/AC-CC»; воспроизводимость – 100% (100/100), сбалансированная точность предсказания –  $79,04 \pm 2,16\%$  ( $p < 0,001$ ), чувствительность –  $78,67 \pm 2,18\%$ , специфичность –  $79,41 \pm 2,15\%$  [16].

Суммарный эффект данных трех полиморфных вариантов составил  $79,04 \pm 2,16\%$ , т.е. только на основании результатов генотипирования по ОНП p.T241M (ген *XRCC3*), p.I105V (ген *GSTP1*) и p.E429A (ген *MTHFR*) представляется возможным правильно предсказать до 80% рассчитанных значений ОШ в возрастании вероятности развития sporadических форм РМЖ среди пациентов в рамках данного исследования.

**Анализ выживаемости пациентов с раком молочной железы в зависимости от генетического профиля.** В результате исследования было установлено, что доля пациентов с риск-ассоциированным профилем по ОНП p.T241M (ген *XRCC3*), p.I105V (ген *GSTP1*), p.E429A (ген *MTHFR*), умерших от основного заболевания, значительно превосходит таковую для пациентов из групп групп без наличия такого профиля,  $p = 0,019$ . Ана-

лиз выживаемости с использованием кривых Каплан-Мейера (Kaplan-Meier estimator) подтвердил сделанные заключения, Log Rank (Mantel Cox)  $p=0,026$ .

Проведенный статистический анализ показал, что 45,3% (24/53) пациентов со sporadическим РМЖ, имеющих риск-ассоциированный профиль по ОНП p.T241M (ген *XRCC3*), p.I105V (ген *GSTP1*), p.E429A (ген *MTHFR*), умерли от основного заболевания. Для пациентов из альтернативных групп летальный исход от основного заболевания был отмечен лишь для 23,4% (15/64) и 21,4% (6/28) пациентов соответственно [11].

**Заключение.** Подводя итог вышесказанному, в рамках проведенного анализа установлено, что некоторые ОНП низко- и среднепенетрантных генов – *PALB2* (p.R559Q), *XRCC1* (p.Q399R), *XRCC3* (p.T241M), *GSTP1* (p.I105V), *MTHFR* (p.E429A), *DRD3* (g.43693C>T) *CYP2D6* (g.42524947C>T), *CYP1A1* (c.6235T>C) *DNMT1* (g.10168778G>A), – могут не только иметь важное значение в увеличении вероятности развития РМЖ, но и быть ассоциированными с ранним развитием заболевания (гены *XRCC3* и *DRD3*) и низкими значениями выживаемости (гены *XRCC3*, *GSTP1*, *MTHFR*), что указывает на их прогностическую значимость [7,8,10-12].

#### Список литературы:

1. Association of status estrogen receptors with polymorphism V353A (HMMR, rs299290) in women with monolateral breast cancer / V.N. Kipen, S.B. Melnov // IV International Scientific Conference of young scientists, graduates, master and PhD students «Actual Environmental Problems»: conference proceedings, Minsk, 20 nov. 2014 / Establishment of Education «International Sakharov Environmental University». Minsk, 2014. P. 46–47
2. Association of status HER–2/new with polymorphism P72R (TP53, rs1042522) in women with breast cancer / V.N. Kipen, S.B. Melnov // 19–я Международная Пущинская школа–конференция молодых ученых «БИОЛОГИЯ – НАУКА XXI ВЕКА»: сборник тезисов конференции, Пущино, 20–24 апреля 2015 г. / Федер. Гос. бюджет. Уч. Пущинский научный центр РАН. Пущино, 2015. С. 213–214
3. Comment on «The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers» / G. Getz [et al.] // Science. 2007. Vol. 317. P. 1500
4. Commonly studied single–nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium / Breast Cancer Association Consortium // J. Natl. Cancer Inst. 2006. Vol. 98, № 19. P. 1382–1396
5. Epidemiology of breast cancer / T. Key [et al.] // Lancet Oncol. 2001. Vol. 2, № 3. P. 133–140
6. Gene–environment interactions in 7610 women with breast cancer: prospective evidence from the Million Women Study / R. Travis [et al.] // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 2143–2151
7. Kipen, V.N. The Role of Low–Penetrance Alleles in Predisposing the Development of Sporadic Breast Cancer / V.N. Kipen // Russian Journal of Genetics. 2017. Vol. 53, № 7. P. 804–808
8. Kipen, V.N. The Role of the XRCC1, XRCC3, and PALB2 Genes in the Genesis of Sporadic Breast Cancer / V.N. Kipen, S.B. Melnov, R.M. Smolyakova // Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2017. Vol. 7, № 6. P. 705–711
9. The breast cancer somatic 'mutasome': tackling the complexity / A. Teschendorff [et al.] // Breast Cancer Res. 2009. Vol. 11, № 2. P. 301
10. Вклад полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *NAT2*, *EPHX1*) в генез рака молочной железы / В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов, Р.М. Смолякова, Н.Н. Антоненкова // Онкологический журнал. 2015. Т.9. №1 (33). С. 49–55
11. Выживаемость пациентов со sporadическим раком молочной железы в зависимости от патогенетического профиля по генам *XRCC3*, *GSTP1* и *MTHFR* / В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов, С.Ю. Смирнов, А.Е. Океанов // Сборник материалов Международного симпозиума по геномике, приуроченного к Году науки в Республике Беларусь, 21–23 ноября 2017. Минск. 2017. С. 94–95.

12. Кипень, В.Н. Вклад полиморфных вариантов p.P72R (TP53) и p.V353A (HMMR) в генез спорадических случаев рака молочной железы / В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов, Р.М. Смолякова // Проблемы здоровья и экологии. 2015. №4 (46). С.40–46.
13. Кипень, В.Н. Полиморфный вариант p.L342V гена CYP1B1 не увеличивает риск развития спорадического рака молочной железы для пациентов из Республики Беларусь / В.Н. Кипень, Н.С. Смольник // Проблемы и перспективы развития современной медицины: материалы IX Республиканской научно–практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Гомель, 28 апреля 2017 г. / Гомельский государственный медицинский университет. Гомель, 2017. С. 326–328.
14. Кипень, В.Н. Распространенность мутаций в генах TP53, ATM, NBS1, CHEK2 при ранних формах рака молочной железы у пациенток из Республики Беларусь / В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов, Р.М. Смолякова // Веснік Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта. Сер. прыродазнаўчых навук. 2015. №2. С. 19–24.
15. Кипень, В.Н. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе рака молочной железы / В.Н. Кипень, Е.В. Снытков, С.Б. Мельнов // Экологический вестник. 2015. №1 (31). С. 57–64.
16. Кипень, В.Н. Роль межгенных взаимодействий в формировании предрасположенности к спорадическому раку молочной железы (на примере генов XRCC1, XRCC3 и PALB2) / В.Н. Кипень // Труды Белорусского государственного университета. Сер. «Физиол., биохим. и мол. основы функ. биосистем». 2015. Т. 10. С. 146
17. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. №2. С. 16–25
18. Роль полиморфизма p.I105V (rs1695) гена GSTP1 в увеличении риска развития рака молочной железы для пациентов из Республики Беларусь / Е.В. Снытков, В.Н. Кипень // XXII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «ЛОМОНОСОВ – 2015»: сборник тезисов конференции, Москва, 13–17 апреля 2015 г. / МГУ им. М.В. Ломоносова. Москва, 2015 С. 1–2
19. Связь полиморфизма p.I105V (rs1695) гена GSTP1 с риском развития рака молочной железы у пациентов из Республики Беларусь / В.Н. Кипень // Всероссийская конференция молодых ученых–онкологов, посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева, в рамках II форума молодых ученых U–NOVUS «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии»: приложение №1' (2015) к Сибирскому онкологическому журналу, Томск, 22 мая 2015 г. / Федер. гос. бюдж. НУ «Томский научно–исследовательский институт онкологии». Томск, 2015. С. 45
20. Связь полиморфизма c.6235T>C (MspI) гена CYP1A1 с клинико–морфологическими характеристиками опухоли при спорадическом раке молочной железы / В.Н. Кипень, Н.С. Смольник // XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная конференция студентов и молодых ученых: сборник тезисов, Москва, 17 марта 2016 г. / РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Москва, 2016. С. 337
21. Смольник, Н.С. Частота распространенности полиморфного варианта p.P34S (rs1065852) гена CYP2D6 среди пациентов со спорадическим раком молочной железы из Республики Беларусь / Н.С. Смольник, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов // Молекулярная диагностика – 2017: материалы IX Всероссийской научно–практической конференции с международным участием (секц. Молекулярная онкология), Москва, 18–20 апреля 2017 г. / ФБУН «Центральный научно–исследовательский институт эпидемиологии». колл. авт., под ред. В.И. Покровского. Москва, 2017. С. 143–144
22. Снытков, Е.В. Возможная роль полиморфных вариантов генов семейств метилтрансфераз и метилдиоксигеназ в модификации риска развития спорадических форм рака молочной железы / Е.В. Снытков, В.Н. Кипень // Проблемы и перспективы развития современной медицины: материалы IX Республиканской научно–практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Гомель, 28 апреля 2017 г. / Гомельский государственный медицинский университет. Гомель, 2017. С. 727–729
23. Снытков, Е.В. Молекулярно–гистологическая характеристика опухолей молочной железы – вклад генов DNMT1, DNMT3A и TET1 / Е.В. Снытков, В.Н. Кипень,

С.Б. Мельнов // Молекулярная диагностика – 2017: материалы IX Всероссийской научно–практической конференции с международным участием (секц. Молекулярная онкология), Москва, 18–20 апреля 2017 г. / ФБУН «Центральный научно–исследовательский институт эпидемиологии». колл. авт., под ред. В.И. Покровского. Москва, 2017. С. 140–141

24. Снытков, Е.В. Оценка вклада патогенетически значимых полиморфных вариантов генов семейств метилтрансфераз (DNMT) и метилдиоксигеназ (TET) в возрастание риска развития спорадических форм рака молочной железы / Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов // Молекулярная диагностика – 2017: материалы IX Всероссийской научно–практической конференции с международным участием (секц. Молекулярная онкология), Москва, 18–20 апреля 2017 г. / ФБУН «Центральный научно–исследовательский институт эпидемиологии». колл. авт., под ред. В.И. Покровского. Москва, 2017. С. 139–140.

25. Сочетанное наличие патогенетически значимых полиморфных вариантов в генах, ответственных за контроль фолатного цикла и метилирование ДНК de novo, в увеличении риска развития рака молочной железы / В.Н. Кипень, Е.В. Снытков, С.Б. Мельнов // 17–ая Международная научная конференция «Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI–го века»: сборник материалов конференции, Минск, 18–19 мая 2017 г. / УО «МГЭИ им. А.Д. Сахарова» БГУ. Минск, 2017. С. 167–168

26. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014) / под ред. О. Г. Суконко. – РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2015. – 206 с.